



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141096

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 311/86



(21) Ansøgning nr. 3477/72 (22) Indleveret den 12. jul. 1972

(23) Løbedag 12. jul. 1972

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 14. jan. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den
14. jul. 1971, 162696, US
12. jan. 1972, 217383, US
5. jun. 1972, 259853, US

(71) SYNTEX (U.S.A.) INC., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, Californien
94304, US.

(72) Opfinder: Jurg R. Pfister, Syntex Research, 3401 Hillview Avenue,
Palo Alto, Californien 94304, US: Ian T. Harrison, Syntex Research,
3401 Hillview Avenue, Palo Alto, Californien 94304, US: John H.
Fried, Syntex Research, 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, Californien
94304, US.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Firmaet Chas. Hude.

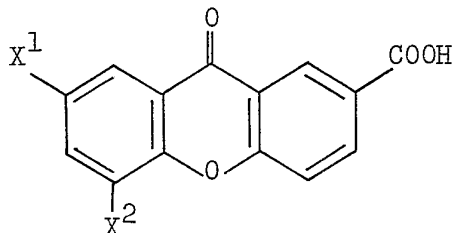
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede xanthon-2-
carboxylsyrer eller farmaceutisk acceptable, ikke-toxiske estere,
amider eller salte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstil-
ling af hidtil ukendte substituerede xanthon-2-carboxylsyreforbindelser
eller farmaceutisk acceptable, ikke-toxiske estere, amider eller salte
deraf, hvilke forbindelser skal anvendes ved behandlingen af symptomer
i forbindelse med allergiske tilkendegivelser, f.eks. astmatiske til-
stande. Den omhandlede fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets
kendetegnende del angivne.

Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 6073/70 kendes forbindel-
ser, som er beslægtede med de ifølge denne opfindelse fremstillede for-
bindelser. De kendte xanthon-2-carboxylsyreforbindelser er imidlertid
strukturelt forskellige fra de heri omhandlede. Således er disse tid-

ligere kendte forbindelser substitueret med relativt simple grupper såsom alkyl, nitro, halogen, amino eller alkoxy. De ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser udmærker sig ved en bedre biologisk virkning, som beskrevet, end de kendte forbindelser.

De omhandlede hidtil ukendte xanthoncarboxylsyreforbindelser har følgende almene formel:



eller de farmaceutisk acceptable, ikke-toxiske C_1 - C_8 alkyl- eller glycerolestere deraf, usubstituerede eller mono- C_1 - C_8 alkyl-, di- C_1 - C_8 alkyl-, di- C_1 - C_8 alkyl-amino- C_1 - C_8 alkyl-, C_1 - C_8 alkoxy- C_1 - C_8 alkyl- eller phenethylsubstituerede amider deraf eller salte deraf med baser, hvori X^1 og X^2 er forskellige, og det ene er hydrogen, og det andet er en acylgruppe med formelen



hvori R^2 er hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, phenyl, furyl eller thenyl.

Den foreliggende opfindelse angår således fremstillingen af C-5- eller C-7-acylsubstituerede xanthon-2-carboxylsyreforbindelser.

De omhandlede forbindelser er nyttige til at lindre symptomerne i forbindelse med allergiske tilkendegivelser som de, der frembringes ved antigen-antistof (allergiske) reaktioner. Ved lindringen af disse symptomer tjener de omhandlede forbindelser til at hæmme virkningerne af den allergiske reaktion, når der administreres en effektiv mængde. Uden at være bundet til nogen teoretisk virkningsmekanisme antager man, at de omhandlede forbindelser virker ved at hæmme frigivelsen og/eller virkningen af toxiske produkter, f.eks. histamin, 5-hydroxytryptamin, langsomt frigivende stof (SRS-A) og andre, der dannes som et resultat af en kombination af specifik antistof og antigen (allergisk) reaktion.

Disse egenskaber gør de omhandlede forbindelser særligt nyttige ved behandlingen af forskellige allergiske tilstande.

Forbindelserne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse er også glatmuskel-afslapningsmidler, f.eks. bronchialdilatorer, og er derfor nyttige ved behandlingen af tilstande, hvortil sådanne midler kan blive indiceret, som f.eks. ved behandlingen af bronchiokonstriktion. Forbindelserne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse er endvidere vasodilatorer og er derfor nyttige ved behandlingen af tilstande, hvortil sådanne midler kan blive indiceret, som f.eks. ved nyre- og cardialforstyrrelser.

Ved anvendelsen af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen bliver i praksis en effektiv mængde af forbindelsen eller et farmaceutisk produkt deraf administreret ved hjælp af en hvilken som helst af de sædvanlige og acceptable metoder. Disse forbindelser eller produkter kan således administreres oralt, topisk, parenteralt eller ved inhalering og i form af enten faste, flydende eller luftformige doser inklusive tabletter, suspensioner og aerosoler, således som det vil blive omtalt mere indgående i det følgende. Administrationen kan gennemføres i form af enkelt-doseringsenheder med vedvarende terapi eller i enkelt-dosis-terapi ad libitum. Ved den foretrukne udførelsesform praktiseres administrationen, når lindring af symptomer specielt kræves, eller symptomer måske er truende, men administrationen praktiseres også hensigtsmæssigt kontinuerligt eller ved profylaktisk behandling.

På baggrund af det foregående såvel som overvejelse af graden eller alvorligheden af den tilstand, der bliver behandlet, patientens alder o.s.v., hvilke faktorer alle kan bestemmes rutinemæssigt af fagfolk, kan den effektive dosis i overensstemmelse hermed variere indenfor vide grænser. En effektiv mængde ligger almindeligvis indenfor intervallet fra ca. 0,005 til ca. 100 mg pr. kg legemsvægt pr. dag og fortrinsvis fra ca. 0,01 til ca. 100 mg pr. kg legemsvægt pr. dag. Udtrykt på anden måde er en effektiv mængde i overensstemmelse hermed almindeligvis indenfor intervallet fra ca. 0,5 til ca. 7000 mg pr. dag pr. patient.

Nyttige farmaceutiske bærere til fremstillingen af farmaceutiske produkter kan være faste, flydende eller luftformige. Produkterne kan således foreligge i form af tabletter, piller, kapsler, pulvere, præpa-

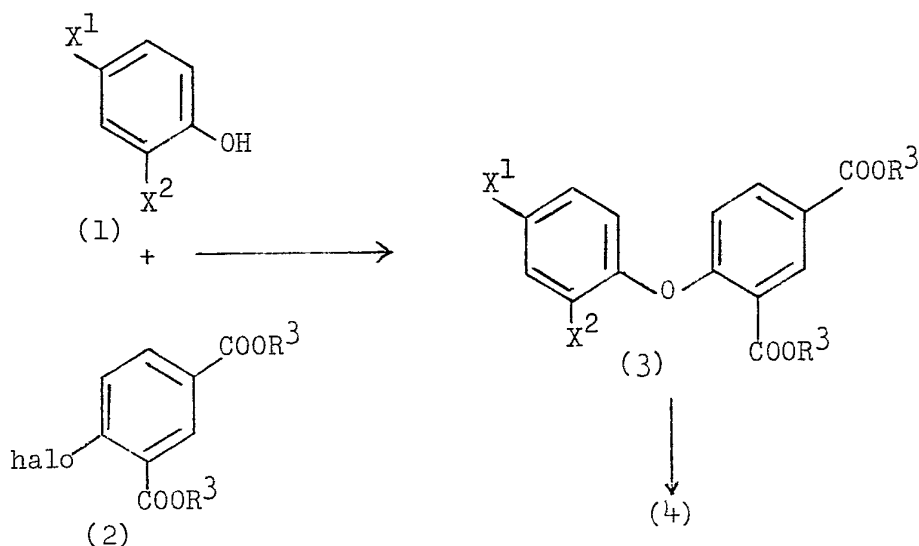
parater med forhalet virkning, opløsninger, suspensioner, eliksirer, aerosoler og lignende. Bærerne kan vælges blandt de forskellige olier inklusive olier af mineralsk, animalsk, vegetabilsk eller syntetisk oprindelse, f.eks. jordnøddeolie, sojabønneolie, mineralolie, sesamolie og lignende. Vand, saltvand, vandig dextrose og glycoler er foretrukne flydende bærere specielt til injicerbare opløsninger.

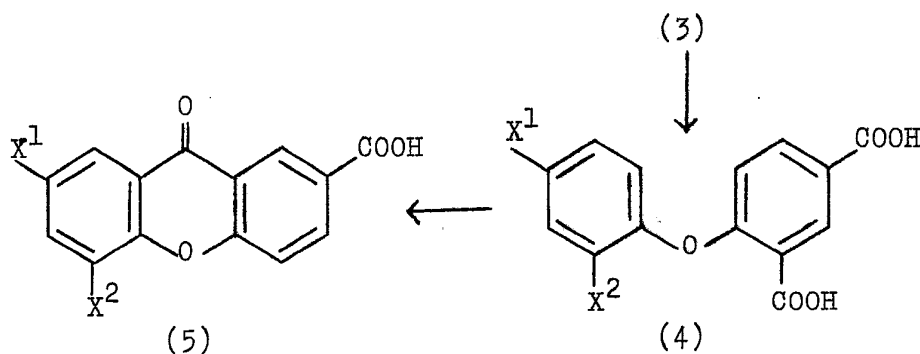
Egnede farmaceutiske hjælpestoffer omfatter stivelse, cellulose, talkum, glucose, lactose, sucrose, gelatine, malt, ris, mel, kalk, silicagel, magnesiumcarbonat, magnesiumstearat, natriumstearat, glycerylmonostearat, natriumchlorid, tørret skummetmælk, glycerol, propylenglycol, vand, ethanol og lignende. Egnede farmaceutiske bærere og deres sammensætning er beskrevet i "Remingtons Pharmaceutical Sciences" af E.W. Martin. Sådanne produkter vil i hvert tilfælde indeholde en effektiv mængde af den virksomme forbindelse sammen med en passende mængde bærer til fremstilling af den passende doseringsform til passende administration til patienten.

Forbindelserne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse viser sig virksomme som inhibitorer på virkningerne af den allergiske reaktion som målt ved prøver, der er betegnende for sådan aktivitet, omfattende passiv kutan anaphylaxis (PCA) som i alt væsentligt beskrevet f.eks. af J. Goose et al., Immunology, 16, 749 (1969).

De omhandlede forbindelser kan fremstilles i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:

Reaktionsskema A





hvor R^3 er alkyl med 1-8 carbonatomer, fortrinsvis methyl, X^1 og X^2 har den i kravet angivne betydning, og halo er brom, chlor, fluor eller jod, fortrinsvis brom.

Under henvisning til det ovennævnte reaktionsskema bliver en ortho- eller para-substitueret acylphenol (1) kondenseret med 1,3-dicarboalkoxy-4-halogenbenzenforbindelse (2) i nærværelse af cuprooxid eventuelt i organisk flydende reaktionsmedium, fortrinsvis et organisk amid såsom dimethylacetamid, dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, tetramethylurinstof o.s.v., til fremstilling af den tilsvarende 1,3-dicarboalkoxy-4-(o- eller p-substitueret acylphenoxy)-benzenforbindelse (3).

Reaktionen gennemføres fortrinsvis i et inert organisk reaktionsmedium såsom de ovenfor anførte eller passende blandinger af to eller flere af sådanne medier. Reaktionen gennemføres fortrinsvis ved temperaturer, som ligger i intervallet fra ca. 80 til ca. 220°C, fortrinsvis fra ca. 120 til 200°C, og i et tidsrum, som er tilstrækkeligt til at fuldende reaktionen, varierende fra ca. 2 timer til ca. 24 timer.

Reaktionen forbruger reaktanterne på basis af 1 mol af den substituerede phenol pr. mol af dicarboalkoxyhalogenbenzenet pr. halvt mol cuprooxid. Reaktantmængderne, der skal anvendes, er imidlertid ikke kritiske, idet noget af den ønskede forbindelse (3) bliver opnået, når der anvendes et hvilket som helst mængdeforhold deraf. Ved de foretrukne udførelsesformer gennemføres reaktionen ved at omsætte fra ca. 1 til ca. 3 mol af den substituerede phenolforbindelse med ca. fra 1 til ca. 1,2 mol af dicarboalkoxyhalogenbenzenforbindelsen i nærværelse af fra ca. 0,5 til ca. 0,6 mol af cuprooxidet. Hvis det inerte organiske reaktionsmedium anvendes, sker dette i opløsningsmiddel-mængder.

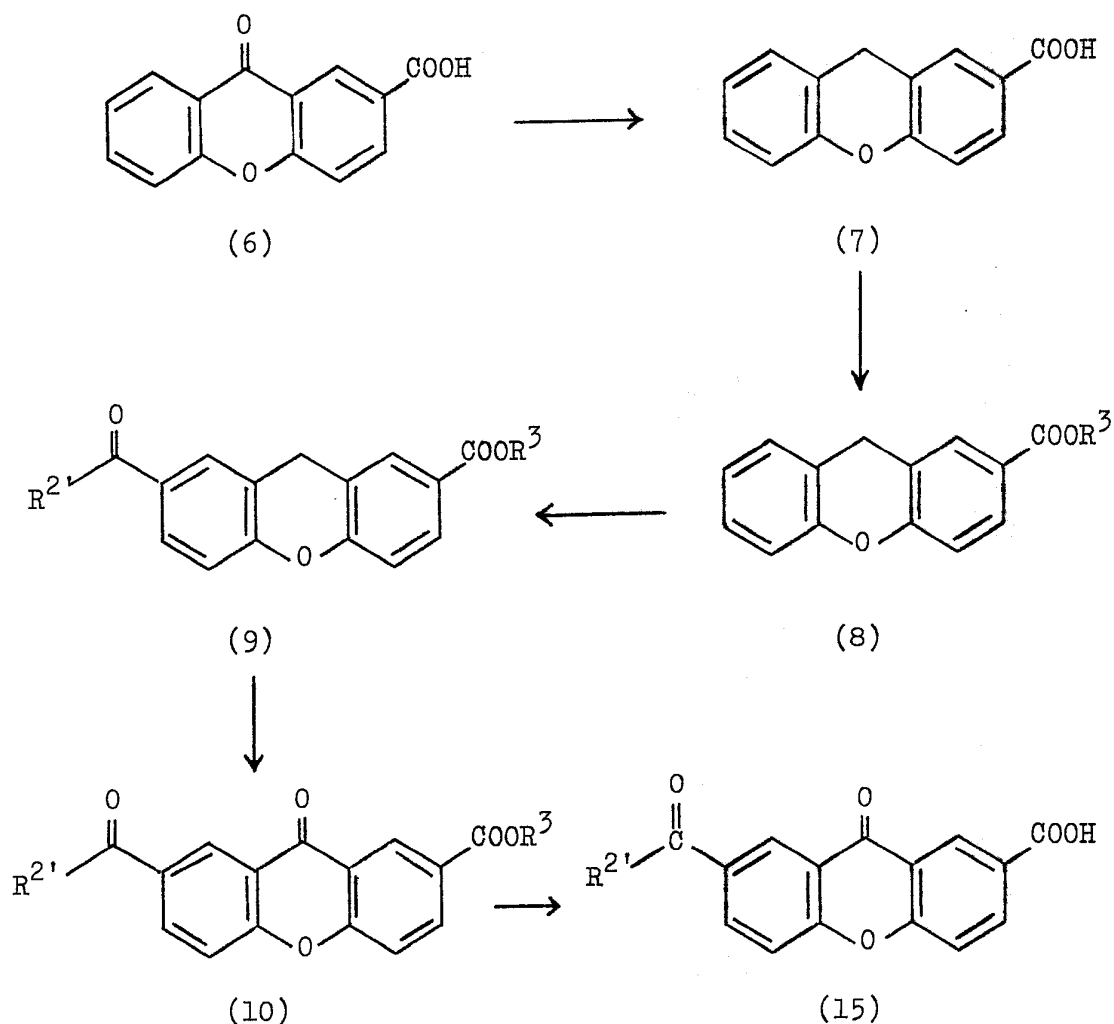
Den fremstillede forbindelse (3) bliver derefter basehydrolyseret til dannelsen af det tilsvarende 1,3-dicarboxy-4-(o- eller p-substitueret acylphenyloxy)-benzen (4). Basehydrolysebetingelserne kan være de, som sædvanligt anvendes i teknikken. Hydrolysereaktionen gennemføres almindeligvis under anvendelse af et alkalimetallhydroxid ved ca. 50 til ca. 90°C og i et tidsrum, som er tilstrækkeligt til at fuldende reaktionen, varierende fra ca. 15 minutter til ca. 60 minutter, fortrinsvis i nærværelse af inerte organiske reaktionsmedier såsom de, der normalt anvendes i organisk kemiske reaktioner af denne type, f. eks. vandige alkanolopløsninger. Selv om der kræves 2 mol base pr. mol forbindelse (3), er de anvendte mængder ikke kritiske til frembringelse af den ønskede hydrolyse. Der anvendes fortrinsvis fra ca. 3 til ca. 5 mol base pr. mol forbindelse (3), og hvis reaktionsmedierne anvendes, sker dette i opløsningsmiddel-mængder.

Den således fremstillede disyreforbindelse (4) kan derpå cykliseres med phosphorylchlorid, thionylchlorid, svovlsyre, hydrogenfluorid eller fortrinsvis polyphosphorsyre (PPA) til fremstilling af den tilsvarende 5- eller 7-substituerede xanthon-2-carboxylsyreforbindelse (5).

Reaktionen gennemføres fortrinsvis, men valgfrit i et inert organisk reaktionsmedium inklusive de, der almindeligvis anvendes i organisk kemiske reaktioner, såsom dimethylsulfoxid, sulfolan, benzen, toluen o.s.v. Reaktionen gennemføres fortrinsvis ved temperaturer i intervallet fra ca. 60 til ca. 180°C og i et tidsrum, som er tilstrækkeligt til at fuldende reaktionen, varierende fra ca. 15 minutter til ca. 90 minutter.

Selv om reaktionen forbruger reaktanterne på basis af 1 mol forbindelse (4) pr. mol cykliseringsreagens, kan reaktionen gennemføres under anvendelse af vilkårlige reaktantmængder. Ved de foretrukne udførelsesformer gennemføres reaktionen imidlertid under anvendelse af fra ca. 20 til ca. 50 mol af cykliseringsreagenset pr. mol udgangsforbindelse (4).

Nogle af de omhandlede forbindelser kan fremstilles i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:

Reaktionsskema B

hvor $R^{2'}$ har samme betydning som R^2 bortset fra hydrogen, og R^3 er alkyl med 1-8 carbonatomer, fortrinsvis methyl.

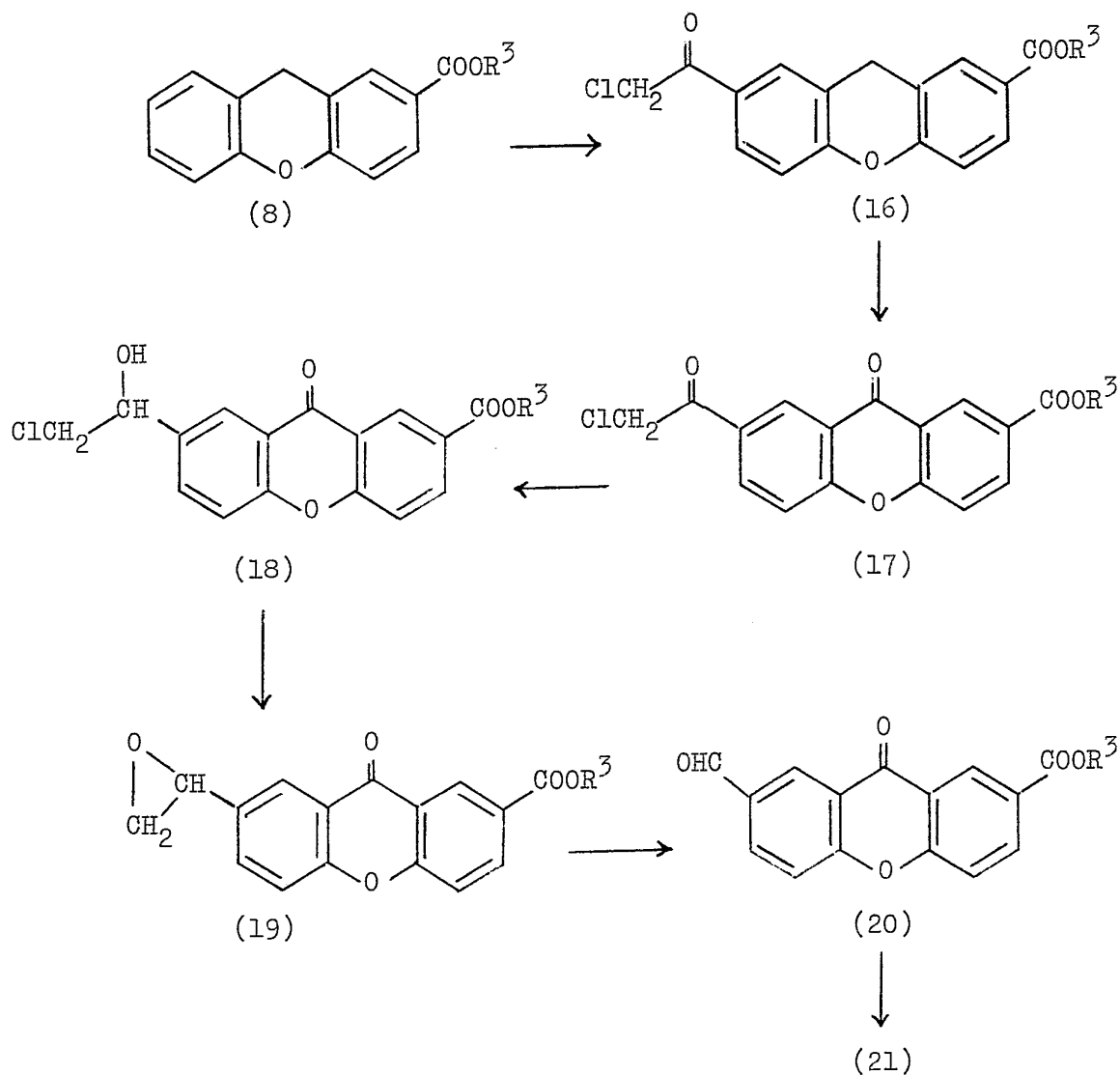
Under henvisning til det ovennævnte reaktionsskema bliver xanthon-2-carboxylsyre (6), fremstillet på analog måde som beskrevet for forbindelsen (5) ovenfor, reduceret såsom med kaliumhydroxid i hydrazin, zink og kaliumhydroxid i ethanol, lithiumaluminiumhydrid eller lignende reduktionsmetoder til fremstilling af den tilsvarende xanthen-2-carboxylsyre (7). Denne forbindelse bliver forestret på i og for sig kendt måde for fagfolk, f.eks. ved behandling af syren med diazoalkan eller med alkanol og svovlsyre. Den resulterende ester (8) acyleres derpå under Friedel-Crafts betingelser med et syrechlorid i nær-

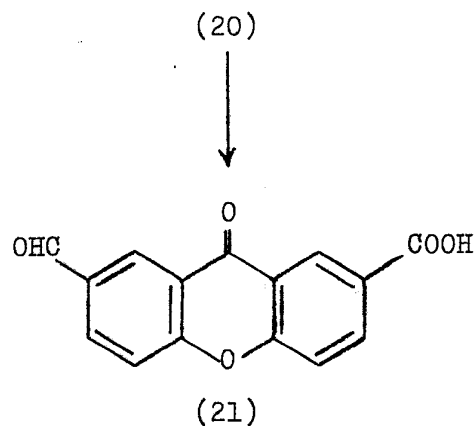
værelse af aluminiumchlorid til fremstilling af den tilsvarende 7-acylforbindelse (9).

Den resulterende forbindelse (9) oxideres såsom under kendte Jones betingelser til fremstilling af de tilsvarende 7-acylxanthon-2-carboxylatestere (10), der kan hydrolyseres som beskrevet ovenfor til fremstilling af 7-acylxanthon-2-carboxylsyreforbindelserne (15).

Nogle af de omhandlede forbindelser kan fremstilles i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:

Reaktionsskema C

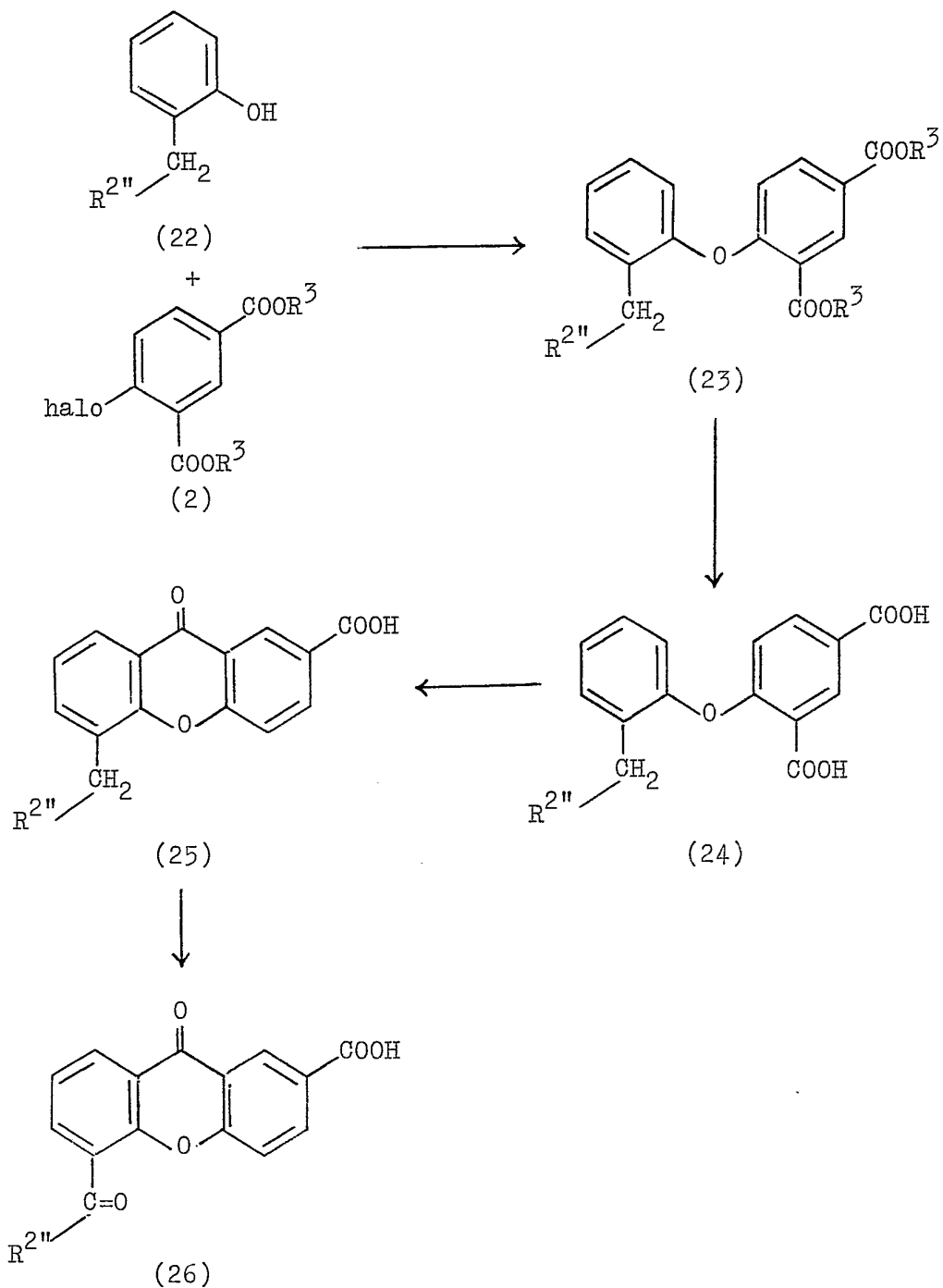




hvor R^3 har ovennævnte betydning.

Under henvisning til det ovennævnte reaktionsskema omsættes xanthen-2-carboxylsyreester (8) med chloracetylchlorid under Friedel-Crafts betingelser til fremstilling af forbindelse (16). Denne forbindelse oxideres derpå som beskrevet ovenfor til fremstilling af den tilsvarende xanthon (17), der reduceres til fremstilling af hydroxyforbindelsen (18). Den resulterende forbindelse behandles med natriumhydrid i dimethylformamid til fremstilling af oxiderivatet (19). Denne forbindelse behandles med perjodsyre eller med perchlorsyre og natriumperjodat til fremstilling af 7-formylxanthon-2-carboxylatesteren (20), som eventuelt hydrolyseres til syreproduktet (21).

En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af nogle af de C-5-substituerede forbindelser illustreres ved hjælp af følgende reaktionsskema:

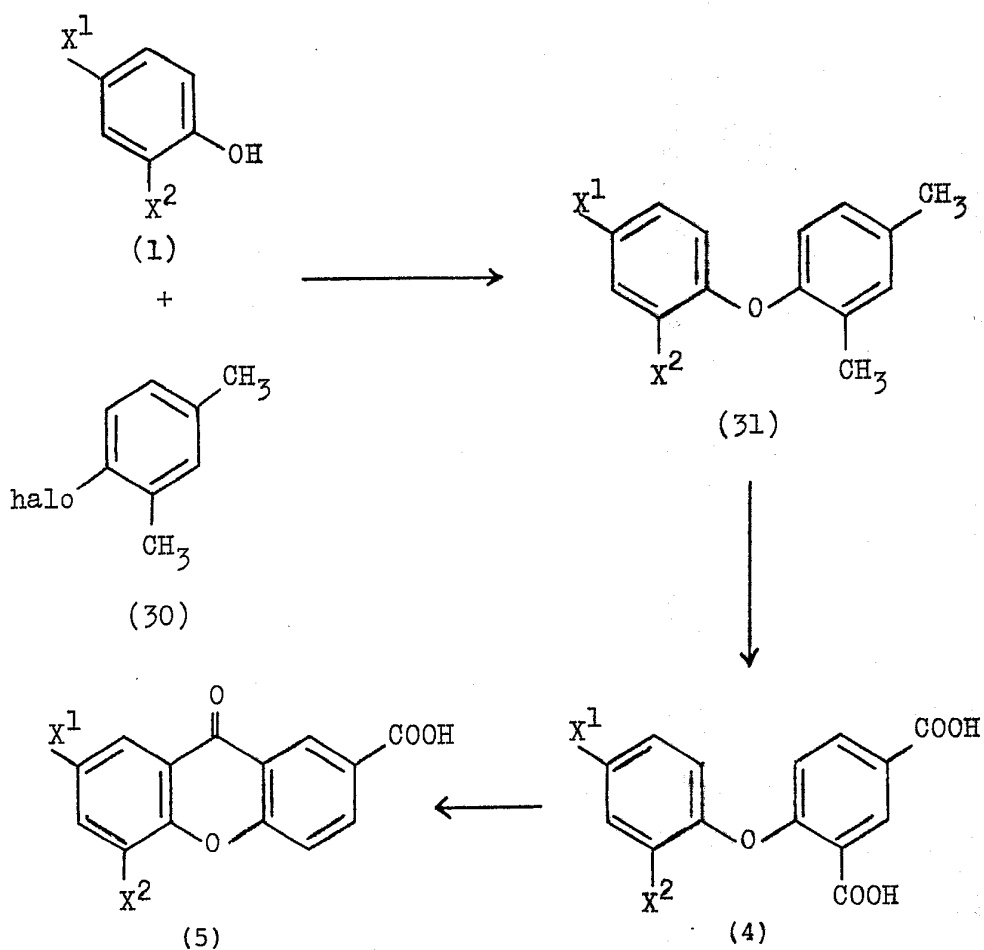
Reaktionsskema D

hvor R^3 og halo har samme betydning som tidligere defineret, og $\text{R}^{2''}$ betyder hydrogen eller en alkylgruppe med 1-8 carbonatomer.

Under henvisning til det ovennævnte reaktionsskema fremstilles de 5-substituerede xanthon-2-carboxylforbindelser (25) i analogi med det ovennævnte reaktionsskema A ($1 + 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5$) med de respektive udgangsforbindelser (22). De resulterende forbindelser (25) eller deres estere oxideres med chromtrioxid i eddikesyre-eddikesyreanhydrid til fremstilling af 5-acylforbindelserne (26).

En særlig foretrukket fremgangsmåde til fremstilling af de omhandlede forbindelser kan illustreres på følgende måde:

Reaktionsskema E



hvor X^1 og X^2 har samme betydning som tidligere defineret.

Under henvisning til det ovennævnte reaktionsskema behandles en tilsvarende phenol (1) med 1,3-dimethyl-4-halogen (fortrinsvis jod)-benzen (30) på samme måde som beskrevet ovenfor under skema A til fremstilling af det tilsvarende 1,3-dimethyl-4-phenyloxybenzen (31). Denne forbindelse oxideres derpå såsom med kaliumpermanganat i vandig t-butanol til fremstilling af det tilsvarende 1,3-dicarboxy-4-phenyloxybenzen (4). Denne forbindelse cykliseres derpå på samme måde som beskrevet ovenfor under skema A til fremstilling af den tilsvarende xanthon-2-carboxylsyre (5).

Syreesterne af xanthon-2-carboxylsyrerne kan fremstilles som beskrevet ovenfor (f.eks. 7 $\rightarrow$ 8) ved behandling af syren med etherisk diazoalkan såsom diazomethan eller diazoethan eller med det ønskede alkyljodid i nærværelse af lithiumcarbonat ved stuetemperatur eller med den ønskede alkanol i nærværelse af et spor af svovlsyre ved tilbagesvaling. Glycerolesterne kan fremstilles ved at behandle syren med thionylchlorid efterfulgt af behandling med en passende beskyttet ethylenketal eller propylenketal af glycerol (f.eks. solketal) i pyridin og hydrolyse af beskyttelsesgruppen af den således dannede ester med fortyndet syre.

Amiderne af xanthon-2-carboxylsyrerne kan fremstilles ved behandling af syrerne med thionylchlorid efterfulgt af behandling med vandfri ammoniak, alkylamin, dialkylamin, dialkylaminoalkylamin, alkoxyalkylamin eller phenethylamin.

Saltene af xanthon-2-carboxylsyrerne kan fremstilles ved behandling af de tilsvarende syrer med farmaceutisk acceptabel base. Repræsentative salte afledt af sådanne farmaceutisk acceptable baser er natrium, kalium, lithium, ammonium, calcium, magnium, ferro, ferri, zink, mangan, aluminium, mangani, saltene af trimethylamin, triethylamin, tripropylamin, β -(dimethylamino)-ethanol, triethanolamin, β -(diethylamino)-ethanol, arginin, lysin, histidin, N-ethylpiperidin, hydrabamin, cholin, betain, ethylendiamin, glucosamin, methylglucamin, theobromin, puriner, piperazin, piperidin, polyaminharpikser, caffein, procain eller lignende. Reaktionen kan gennemføres i en vandig opløsning, alene eller i kombination med et inert, med vand blandbart,

organisk opløsningsmiddel ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 100°C, fortrinsvis ved stuetemperatur. Typiske inerte, med vand blandbare, organiske opløsningsmidler omfatter methanol, ethanol, isopropanol, butanol, acetone, dioxan eller tetrahydrofuran. Når der fremstilles divalente metalsalte såsom calciumsaltene eller magniumsaltene af syrerne, behandles udgangsmaterialet i form af fri syre med ca. 1/2 molærækvivalent farmaceutisk acceptabel base. Når aluminiumsaltene af syrerne fremstilles, anvendes ca. 1/3 molærækvivalent af den farmaceutisk acceptable base.

Ved den foretrukne udførelsesform for den foreliggende opfindelse fremstilles calciumsaltene eller magniumsaltene af syrerne ved at behandle de tilsvarende natrium- eller kaliumsalte af syrerne med henholdsvis mindst 1/2 molærækvivalent calciumchlorid eller magniumchlorid i en vandig opløsning alene eller i kombination med et inert, med vand blandbart, organisk opløsningsmiddel ved en temperatur fra ca. 20°C til ca. 100°C.

Ved den foretrukne udførelsesform for den foreliggende opfindelse fremstilles aluminiumsaltene af syrerne ved behandling af syrerne med mindst 1/3 molærækvivalent af et aluminiumalkoxid såsom aluminiumtriethoxid, aluminiumtripropoxid og lignende i et hydrocarbonopløsningsmiddel såsom benzen, xylen, cyklohexan og lignende ved en temperatur fra ca. 20°C til ca. 115°C.

Udgangsforbindelserne til brug ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er kendte eller kan fremstilles i overensstemmelse med kendte metoder. 1,3-dicarboalkoxy-4-halogenbenzenudgangsforbindelserne (2) fremstilles således hensigtsmæssigt ved at oxidere 1,3-dimethyl-4-halogenbenzen (4-halogen-m-xylen) med kaliumpermanganat på analog måde som beskrevet ovenfor (31 → 4) efterfulgt af sædvanlig forestring. o- eller p-acylphenolerne (1) fremstilles hensigtsmæssigt ved at gennemføre en Friedel-Crafts reaktion med phenol til fremstilling af de ønskede acylphenolforbindelser, der kan separeres som ved dampdestillation.

I den foreliggende tekst betegner udtrykket " C_1-C_8 alkyl" en alkylgruppe indeholdende 1-8 carbonatomer inklusive lige kædede og forgrenede grupper, f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, sec-pentyl, t-pen-

tyl, n-hexyl, n-octyl og isooctyl. Udtrykket " C_3-C_6 cykloalkyl" omfatter cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl og cyklohexyl. Udtrykket " C_1-C_8 alkoxy" betegner gruppen " $O-C_1-C_8$ alkyl", hvori " C_1-C_8 alkyl" har samme betydning som defineret ovenfor.

Den heri anvendte nomenklatur stemmer overens med Chemical Abstracts 56 Subject Index (1962, januar-juni).

Fremstillingen af udgangsmaterialer illustreres ved hjælp af de efterfølgende fremstillingsmetoder og fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Fremstillingsmetode 1

En blanding af 3,9 g 1,3-dicarbomethoxy-4-brombenzen, 2,85 g p-acetylphenol, 1,1 g cuprooxid og 25 ml tetramethylurinstof opvarmes til 165°C og holdes her under omrøring i 18 timer under en nitrogenatmosfære. Efter dette tidsrum fortyndes reaktionsblandingen med vand og ekstraheres med ether. Ekstrakterne tørres og inddampes, hvilket giver 1,3-dicarbomethoxy-4-(p-acetylphenyloxy)-benzen.

1,3-dicarbomethoxy-4-(p-acetylphenyloxy)-benzen (3,5 g) opløses i 50 ml ethanol, og blandingen behandles med 15 ml 4%ig vandig kaliumhydroxidopløsning. Reaktionsblandingen tilbagesvales i 30 minutter, koncentrerer under reduceret tryk og syrnes med fortyndet saltsyre. Det faste stof filtreres fra, vaskes med vand og tørres, hvilket giver 1,3-dicarboxy-4-(p-acetylphenyloxy)-benzen, der omkrystalliseres fra ethanol/vand.

Fremstillingsmetode 2

Til en opløsning af 25 g xanthon-2-carboxylsyre (fremstillet analogt som beskrevet i fremstillingsmetode 1 og efterfølgende eksempel 1 udfra 1,3-dicarbomethoxy-4-brombenzen og phenol) i 200 ml triethylenglycol tilsættes 18 g kaliumhydroxid og 12,1 g 95% hydrazin. Den resulterende blanding opvarmes til tilbagesvaling (155°C) og holdes her i 1 time. Derpå destilleres, og temperaturen holdes ved en temperatur på ca. 200°C i 2 timer. Blandingen afkøles derpå til 68°C , og 200 ml vand tilsættes, og den resulterende opløsning hældes i 110 ml vand indeholdende 60 ml koncentreret saltsyre. Den resulterende blanding opvarmes til 90°C , afkøles til stuetemperatur og filtreres, hvilket giver xanthen-2-carboxylsyre, smp. $154-156^{\circ}\text{C}$, udbytte 65%.

26 g xanthen-2-carboxylsyre tilsættes til 400 ml absolut methanol. Til den resulterende opløsning tilsættes 18 ml koncentreret svovlsyre, og blandingen opvarmes derpå under tilbagesvaling i ca. 2 timer. Blandingen afkøles derpå til 40°C, og der tilsættes tilstrækkeligt vand til at bringe det samlede volumen op på 1400 ml. Den resulterende blanding filtreres derpå, hvorved fås methylxanthen-2-carboxylat, smp. 129-132°C, udbytte 62%.

En blanding af 13,0 g methylxanthen-2-carboxylat i 200 ml dichloroethan afkøles til -5°C, og til den afkølede opløsning tilsættes 4,95 ml acetylchlorid og derpå 17,0 g aluminiumtrichlorid. Den resulterende opløsning omrøres ved stuetemperatur i 1,75 timer. Efter dette tidsrum hældes opløsningen i en blanding af 300 g is, 700 ml vand og 20 ml koncentreret saltsyre. Blandingen ekstraheres derpå med tre 500 ml portioner methylenchlorid. De forenede ekstrakter vaskes med 10% vandig kaliumhydroxidopløsning, og den vaskede opløsning inddampes, hvilket giver methyl-7-acetyl-xanthen-2-carboxylat, smp. 154-155,5°C, udbytte 96%.

Fremstillingsmetode 3

En blanding af methylxanthen-2-carboxylat (5,1 g), 7,0 g aluminiumchlorid, 3 g chloracetylchlorid og 100 ml dichlorethan omrøres ved stuetemperatur i 4 timer. Efter tilsætningen af saltsyre/is efterfulgt af chloroformekstraktion filtreres blandingen gennem aluminiumoxid (CH_2Cl_2) og inddampes, hvilket giver methyl-7-chloracetyl-xanthen-2-carboxylat.

Den således fremstillede forbindelse oxideres i overensstemmelse med fremgangsmåden i første afsnit af eksempel 2, hvilket giver methyl-7-chloracetyl-xanthon-2-carboxylat, smp. 200-202°C, udbytte 73%.

En blanding af 750 mg methyl-7-chloracetyl-xanthon-2-carboxylat, 200 mg natriumborhydrid og 75 ml tetrahydrofuran omrøres i 1 time ved stuetemperatur. Tlc ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1) viser, at reaktionen er fuldstændig. Overskud af natriumborhydrid nedbrydes ved tildrypning af vandig eddikesyre (5%). Blandingen koncentrerer i vakuum og ekstraheres med ethylacetat, hvilket giver methyl-7-(1-hydroxy-2-chlorethyl)-xanthon-2-carboxylat, olie, udbytte 88%.

En blanding af 750 mg methyl-7-(1-hydroxy-2-chlorethyl)-xanthon-2-carboxylat, 150 mg natriumhydrid, 75 ml dimethylformamid omrøres i 3 timer ved stuetemperatur. Overskud af natriumhydrid nedbrydes ved tilsætning af nogle få dråber eddikesyre. Blandingen fortyndes derpå med vand, ekstraheres med ethylacetat og kromatograferes på 75 g silica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1) til fremstilling af methyl-7-(1,2-oxidethyl)-xanthon-2-carboxylat, smp. 150-152°C, udbytte 69%.

Fremstillingsmetode 4

En blanding af 2,84 ml o-ethylphenol, 5,0 g 1,3-dicarbomethoxy-4-brombenzen og 1,31 g cuprooxid i 100 ml dimethylacetamid omrøres under tilbagesvaling natten over. Den resulterende blanding hældes derpå på is og ekstraheres med ether. Etherekstrakterne vaskes med vand og 2N vandig natriumhydroxid. De vaskede ekstrakter tørres og inddampes, hvilket giver 1,3-dicarbomethoxy-4-(o-ethylphenyloxy)-benzen, der kan renses ved kromatografi gennem aluminiumoxid med gradienteluering med benzen/hexan (50:50 - 60:40), olie, udbytte 71,5%.

En blanding af 24 g 1,3-dicarbomethoxy-4-(o-ethylphenyloxy)-benzen, 20 g kaliumhydroxid, 300 ml ethanol og 20 ml vand opvarmes på et dampbad i ca. 1/2 time. Efter dette tidsrum syrnes reaktionsblandingen med fortyndet saltsyre, og ethanolet bringes til at fordampe. Den resulterende blanding ekstraheres derpå med ethylacetat, og ekstrakterne tørres og inddampes, hvilket giver 1,3-dicarboxy-4-(o-ethylphenyloxy)-benzen, der kan krystalliseres fra methanol/ethylacetat.

En blanding af 1,94 g 1,3-dicarboxy-4-(o-ethylphenyloxy)-benzen, 40 ml sulfolan og 30 ml polyphosphorsyre omrøres ved 160°C i 30 minutter. Den resulterende blanding fortyndes derpå med vand, og den fortyndede blanding filtreres. Bundfaldet vaskes neutralt og opløses derpå og opvarmes i ethanol indeholdende trækul. Den resulterende blanding filtreres derpå, idet ethanolet delvis bringes til at fordampe. Vand tilsættes, indtil krystallisationen starter. Filtrering giver det faste produkt 5-ethylxanthon-2-carboxylsyre, der kan omkrystalliseres fra ethanol, smp. 262-264°C, udbytte 83%.

Eksempel 1

En opløsning af 3,2 g 1,3-dicarboxy-4-(p-acetylphenyloxy)-benzen i 30 ml koncentreret svovlsyre opvarmes til 80°C. Blandingen får derpå lov til at henstå ved stuetemperatur i 16 timer, hvorefter den hældes i isvand, filtreres, vaskes og tørres, hvilket giver 7-acetylxanthon-2-carboxylsyre, der omkrystalliseres fra tetrahydrofuran/ethanol (smp. 308-309°C).

På tilsvarende måde fremstilles: 7-formylxanthon-2-carboxylsyre, smp. >400°C, 7-propionylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 290-292°C, 7-n-butrylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 152-154°C, 7-isobutyrylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 263-265°C, 7-hexanoylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 268-271°C, 7-cyklopropylcarbonylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 277-279°C, 7-cyklopentylcarbonylxanthon-2-carboxylsyre, smp. >300°C og 7-benzoylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 322-327°C.

Fremgangsmåden gentages under anvendelse af o-acetylphenoludgangsforbindelsen til fremstilling af 5-acetylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 273-275°C.

Eksempel 2

Til en opløsning af 1,42 g methyl-7-acetylxanthon-2-carboxylat i 120 ml acetone og 15 ml dimethylformamid tilsættes 3,0 g magniumsulfat og 2,5 ml 8N chromsyre i 8N svovlsyre. Den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i 50 minutter, hvorefter en opløsning af 4 g natriumhydrogensulfit i 20 ml vand tilsættes. Efter dette tidsrum tilsættes 250 ml vand og 25 ml svovlsyre/vand (1:1). Blandingen stripes for opløsningsmiddel og filtreres. Bundfaldet vaskes med 50 ml vand, hvilket giver methyl-7-acetylxanthon-2-carboxylat, der omkrystalliseres fra methanol, smp. 205-207°C, udbytte 93%.

En opløsning af 2 g methyl-7-acetylxanthon-2-carboxylat i 200 ml 10% vandig 10% kaliumhydroxid i methanol opvarmes ved tilbagesvaling under en nitrogenatmosfære i 45 minutter. Efter dette tidsrum tilsættes 20 ml vand, og den resulterende blanding opvarmes ved tilbagesva-

ling i 35 minutter. Vand (300 ml) tilsættes derpå, og den resulterende blanding syrnes og filtreres, hvilket giver 7-acetylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 308-309°C, udbytte 90%.

Eksempel 3

Fremgangsmåden fra fremstillingsmetode 2 og eksempel 2 gentages, idet der ved fremgangsmåden fra det sidste afsnit fra fremstillingsmetode 2 anvendes de acylchlorider (fremstillet udfra de tilsvarende syrer ved behandling med thionylchlorid eller oxalylchlorid), der er angivet i spalte A nedenfor, til fremstilling af de tilsvarende syreprodukter, der er angivet i spalte B nedenfor, via deres respektive methylestere.

<u>Spalte A</u>	<u>Spalte B</u>
propionylchlorid	7-propionylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 290-292°C
n-butyrylchlorid	7-n-butyrylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 252-254°C
isobutyrylchlorid	7-isobutyrylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 263-265°C
n-hexanoylchlorid	7-n-hexanoylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 268-271°C
cyklopropylcarbonylchlorid	7-cyklopropylcarbonylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 277-279°C
cyklopentylcarbonylchlorid	7-cyklopentylcarbonylxanthon-2-carboxylsyre, smp. >300°C
benzoylchlorid	7-benzoylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 322-327°C
furoylchlorid	7-furoylxanthon-2-carboxylsyre, smp. 333-335°C
thenoylchlorid	7-thenoylxanthon-2-carboxylsyre, smp. >300°C

Eksempel 4

En blanding af 118 mg methyl-7-(1,2-oxidethyl)-xanthon-2-carboxylat, 100 mg perjodsyre og 15 ml tetrahydrofuran omrøres ved stuetemperatur i 2 timer. Efter dette tidsrum tilsættes 15 ml methylenchlorid, blandingen filtreres gennem aluminiumoxid (CH_2Cl_2) og inddampes. Resten krystalliseres fra methylenchlorid/methanol, hvilket giver methyl-7-formylxanthon-2-carboxylat, smp. 214-216°C, udbytte 85%.

En blanding af 1,2 g methyl-7-formylxanthon-2-carboxylat, 10 ml 2N natriumhydroxid og 90 ml ethanol tilbagesvales i 60 minutter. Den syrnes derpå, afkøles og filtreres under sugning, hvilket giver 7-formylxanthon-2-carboxylsyre, smp. $>400^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 5

En blanding af 4 g af den i fremstillingsmetode 4 opnåede 5-ethylxanthon-2-carboxylsyre, 10 g methyljodid og 10 g kaliumcarbonat i 50 ml dimethylformamid omrøres ved stuetemperatur i en periode på 16 timer. Efter dette tidsrum hældes reaktionsblandingen i fortyndet saltsyre/is, og den resulterende blanding ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakterne filtreres gennem aluminiumoxid, hvilket giver methyl-5-ethylxanthon-2-carboxylat, der kan omkrystalliseres fra methanol, smp. $133-134^{\circ}\text{C}$, udbytte 95%.

En suspension af 2,5 g methyl-5-ethylxanthon-2-carboxylat og 2,5 g chromoxid i 190 ml eddikesyre og 10 ml eddikesyreanhydrid omrøres ved stuetemperatur i en periode på 6 timer. Reaktionen følges ved hjælp af tlc, og når der kan påvises fravær af udgangsmateriale, tilsættes 10 ml isopropanol, og den resulterende blanding opvarmes på dampbad. Vand (200 ml) tilsættes derpå portionsvis til den resulterende blanding og afkøles til stuetemperatur. Bundfaldet filtreres fra, vaskes og tørres, hvilket giver methyl-5-acetyl-xanthon-2-carboxylat, smp. $217-218^{\circ}\text{C}$, udbytte 92%.

En blanding af 1,09 g methyl-5-acetyl-xanthon-2-carboxylat, 70 ml isopropanol, 5 ml mættet natriumcarbonatopløsning og 25 ml vand tilbagesvales i 2 timer. Den resulterende blanding syrnes derpå, afkøles, og krystallerne filtreres fra, vaskes og tørres, hvilket giver 5-acetyl-xanthon-2-carboxylsyre, smp. $273-275^{\circ}\text{C}$, udbytte 88%.

Eksempel 6

Methyl-5-methylxanthon-2-carboxylat fremstilles ved hjælp af fremgangsmåden fra fremstillingsmetode 1 og eksempel 1 udfra p-methylphenol efterfulgt af fremstillingen af methylesteren af den således fremstillede syre analogt som beskrevet i eksempel 7.

Til en opløsning af 2,4 g methyl-7-methylxanthon-2-carboxylat i 30 ml eddikesyre og 30 ml eddikesyreanhydrid tilsættes 4,8 ml koncentre-

ret svovlsyre ved 0°C . Efter tilsætningen af 5,6 g chromtrioxid omrøres blandingen i 5 timer. Det rå diacetoxymethylmellemprodukt isoleres ved fortynding af reaktionsblandingen med vand og frafiltrering af bundfaldet. Formylderivatet opnås ved tilbagesvaling af diacetoxymethylforbindelsen opnået på denne måde med 30 ml 2N svovlsyre i 70 ml methanol i 2 timer, afkøling, fortynding med 60 ml vand og frafiltrering af bundfaldet til opnåelse af 7-formylxanthon-2-carboxylsyre, smp. $>400^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 7

En blanding af 4,5 g 7-acetylxanthon-2-carboxylsyre, 10 g methyljodid og 10 g lithiumcarbonat i 75 ml dimethylformamid omrøres ved stuetemperatur i en periode på 18 timer. Efter dette tidsrum hældes reaktionsblandingen i fortyndet saltsyre/is, og det resulterende bundfald filtreres fra og vaskes, hvilket giver methyl-7-acetylxanthon-2-carboxylat, smp. $154-155,5^{\circ}\text{C}$, udbytte 88%.

Eksempel 8

Til en opløsning af 10 g 7-acetylxanthon-2-carboxylsyre i 200 ml ethanol tilsættes den teoretiske mængde natriumhydroxid opløst i 200 ml 90%ig ethanol. Reaktionsblandingen koncentrerer derpå i vakuum, hvilket giver natrium-7-acetylxanthon-2-carboxylat, smp. $>300^{\circ}\text{C}$, udbytte 78%.

Eksempel 9

Sammenligningseksempel

De nedenfor anførte forbindelser blev afprøvet under anvendelse af rottepassiv kutan anaphylaxis-prøven (PCA-prøven) med homocytotropisk reaginisk antistof, som i alt væsentligt beskrevet af I. Mota, Immunology 7, 681 (1964). Ved denne prøve måles virkningen af stoffer med hensyn til at hæmme frigivelsen af spasmogener (toxiske produkter) fra antigen-antistofreaktionen (allergisk reaktion).

Normale hunrotter (Sprague-Dawley) på hver 140-160 g bliver passivt sensibiliseret på begge sider ved hjælp af intradermal injektion af rotte-antiægalbuminreaginisk sera (antistof). Efter 24 timers forløb behandles rotterne ved intravenøs injektion af 1 ml normalt saltvand

indeholdende 0,5% af farvestoffet Evans blue, 1 mg ægalbumin (antigen) og materialet, der skal afprøves. Den på grund af antigen-antistofreaktionen opståede inflammation ses som et blåfarvet areal, der bestemmes 15-25 minutter efter behandlingen, idet middeldiameteren (mm+ S.E.) deraf måles og således anvendes til bestemmelse af hæmning af resulterende inflammation, hvilket udtrykkes som procent i forhold til kontrollen.

<u>Forbindelse</u>	<u>PCA-aktivitet (dinatriumchromglycat = 1)</u>
7-methoxyxanthon-2-carboxylsyre, forbindelse fremstillet ifølge patentansøgning nr. 6073/70	2,3
7-acetyl-xanthon-2-carboxylsyre	5
7-cyklopropylcarbonylxanthon-2-carboxylsyre	3
5-acetyl-xanthon-2-carboxylsyre	3
methyl-7-acetyl-xanthon-2-carboxylat (smp. 201-203°C)	»5 ^x

^x Methyl-7-acetyl-xanthon-2-carboxylat og dinatriumchromglycatstandarden indgivet 30 minutter før behandling med antigen. I dette tilfælde var dinatriumchromglycatet inaktivt ved fem gange den dosis, hvorved statistisk signifikant aktivitet blev udvist af forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen.

Eksempel 10

Sammenligningseksempel

Anoxiske konvulsioner og bevidstløshed, som optræder hos marsvin, der udsættes for histamin i form af en aerosol, kan hindres ved hjælp af forbindelser med antihistamin- eller bronchodilatorvirkning.

En dosis på 100 mg af den forbindelse, der skal afprøves, pr. kg legemsvægt gives intraperitonealt til marsvin. Andre marsvin holdes ubehandlede for at tjene som kontroldyr. Efter behandling udsættes de behandlede marsvin og kontroldyr for en vandig sprøjtevæske af 0,05% histamindiphosphat (beregnet som base) givet ved hjælp af et forstøvningsapparat, indtil de viser et tab af balanceevne eller i højst 5 minutter. Efter behandlingen undersøges reaktionens alvorlig-

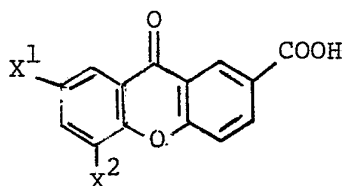
hed. Denne varierer fra en svagt dybere vejtrækning til dyb vejtrækning til prækonvulsiv gispning og ataxi til kollaps. Forholdet af antallet af behandlede marsvin, som ikke lider af kollaps efter behandling med histamin, til det samlede antal behandlede marsvin udtrykkes som procent (%) beskyttelse.

(Dinatriumchromglycat og 7-methoxyxanthon-2-carboxylsyre var inaktive ved afprøvning i dette forsøg).

<u>Forbindelse</u>	<u>% beskyttelse</u>
dinatriumchromglycat (kendt forbindelse)	0
7-methoxyxanthon-2-carboxylsyre, forbindelse fremstillet ifølge patentansøgning nr. 6073/70	0
7-n-hexanoylxanthon-2-carboxylsyre	25
7-benzoylxanthon-2-carboxylsyre	50
7-furoylxanthon-2-carboxylsyre	25
7-thenoylxanthon-2-carboxylsyre	62,5
7-formylxanthon-2-carboxylsyre	12,5

P a t e n t k r a v.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af substituerede xanthon-2-carboxylsyre med den almene formel:



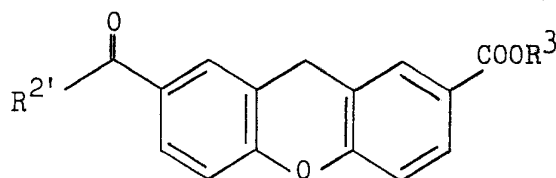
eller de farmaceutisk acceptable, ikke-toxiske C₁-C₈ alkyl- eller glycerolestere deraf, usubstituerede eller mono-C₁-C₈ alkyl-, di-C₁-C₈ alkyl-, di-C₁-C₈ alkyl-amino-C₁-C₈ alkyl-, C₁-C₈ alkoxy-C₁-C₈ alkyl- eller phenethylsubstituerede amider deraf eller salte deraf med baser, hvori X¹ og X² er forskellige, og det ene er hydrogen, og det andet er en acylgruppe med formlen



hvor R^2 er hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, phenyl, furyl eller thenyl, kendt ved, at man

a) cykliserer en 1,3-dicarboxy-4-(o- eller p-acylphenyloxy)-benzen, hvor acylgruppen er af den i kravets indledning angivne art til fremstilling af den tilsvarende 5- eller 7-acylxanthon-2-carboxylsyre, eller

b) oxiderer en forbindelse med formlen



hvor $\text{R}^{2'}$ har den samme betydning som R^2 bortset fra hydrogen, og R^3 er C_1 - C_8 alkyl, eventuelt fulgt af hydrolyse, til fremstilling af de tilsvarende 7-acylxanthon-2-carboxylsyre eller C_1 - C_8 alkylestere deraf, eller

c) behandler en 5- eller 7-(1,2-oxidethyl)-xanthon-2-carboxylsyre C_1 - C_8 alkylester med perjodsyre eller med perchlorsyre og natriumperjodat, eventuelt efterfulgt af hydrolyse, til fremstilling af de tilsvarende 5-formyl- eller 7-formyl-xanthon-2-carboxylsyre eller C_1 - C_8 alkylestere deraf, eller

d) oxiderer en 5- eller 7-alkylxanthon-2-carboxylsyre, hvor alkylgruppen er primær og indeholder 1-9 carbonatomer, eller dens alkylestere af den i kravets indledning angivne art med chromtrioxid i eddikesyre/eddikesyreanhydrid, eventuelt efterfulgt af hydrolyse, til fremstilling af de tilsvarende 5-acyl- eller 7-acyl-xanthon-2-carboxylsyre eller C_1 - C_8 alkylestere deraf, og om ønsket omdanner en syre af den ovennævnte almene formel til dens farmaceutisk acceptable, ikke-toxiske estere, amider eller salte deraf af den i kravets indledning angivne art.

Fremdragne publikationer:

Dansk ansøgning nr. 6073/70 (patent nr. 130740)